

JP3287586

Title:  
**TETRAHYDRO-BETA-CARBOLINE DERIVATIVE**

Abstract:

**NEW MATERIAL:**The compound of formula I [R is (substituted) 2-18C alkyl, (substituted) benzyl, etc.; A is H, halogen or lower alkoxy; X and Y are H, halogen, lower alkoxy, benzyl or together form methylenedioxy when positioned at adjacent sites; Z is H, halogen, lower alkoxy or benzyl]. **EXAMPLE:**1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-6-methoxy-2-n-octyl-1,2,3,4-tetrahydro -beta- carboline. **USE:**It has lipoperoxide formation inhibiting action and antiulcer action and is useful for the remedy of ischemic cardiopathy, subarachnoid hemorrhage, ischemic cerebral tissue injury and ischemic digestive tract disorder and for the prevention and amelioration of circular function disorder. **PREPARATION:**A compound of formula II is made to react with a benzaldehyde derivative of formula III in the presence of an acid optionally in an organic solvent.

## ⑫ 公開特許公報(A)

平3-287586

⑬ Int.Cl.<sup>5</sup>C 07 D 471/04  
A 61 K 31/435

識別記号

103 H  
AAM  
ABN  
ABQ  
ABS  
ACL  
ADD

庁内整理番号

8829-4C

⑭ 公開 平成3年(1991)12月18日

C 07 D 491/056

7252-4C

7019-4C

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全9頁)

⑮ 発明の名称 テトラヒドロ-β-カルボリン誘導体

⑯ 特 願 平2-88025

⑰ 出 願 平2(1990)4月2日

⑱ 発 明 者	林	雅	俊	東京都豊島区高田3丁目24番1号	大正製薬株式会社内
⑱ 発 明 者	堀 口	亜	生 代	東京都豊島区高田3丁目24番1号	大正製薬株式会社内
⑱ 発 明 者	川	島	豊	東京都豊島区高田3丁目24番1号	大正製薬株式会社内
⑱ 発 明 者	渡	達	慶 昭	東京都豊島区高田3丁目24番1号	大正製薬株式会社内
⑱ 発 明 者	畑 山	勝	男	東京都豊島区高田3丁目24番1号	大正製薬株式会社内
⑲ 出 願 人	大正製薬株式会社			東京都豊島区高田3丁目24番1号	
⑳ 代 理 人	弁理士 北川 富造				

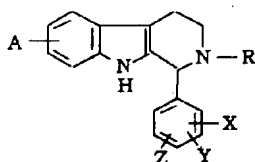
明 細 書

## 1. 発明の名称

テトラヒドロ-β-カルボリン誘導体

## 2. 特許請求の範囲

(1) 式



[ 式中、R はフェニル基、フェノキシ基、低級アルコキシカルボニル基若しくはフタリイミド基で置換されていてもよい炭素原子数2~18のアルキル基、低級アルキル基で置換されていてもよい低級アルケニル基又は低級アルキル基で置換されていてもよいベンジル基を示し、A は水素原子、ハロゲン原子又は低級アルコキシ基を示し、X 及び Y は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基若しくはベンジル基を示すか、又は隣接する位置にあり一緒になってメチレ

ンジオキシ基を示し、Z は水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基又はベンジル基を示す。 ]  
で表される化合物。

## 3. 発明の詳細な説明

## 産業上の利用分野

本発明は過酸化脂質生成抑制作用及び抗潰瘍作用を有するテトラヒドロ-β-カルボリン誘導体に関する。

## 従来の技術

成人に多い心臓、脳、腎臓などの病気は基礎病変の引き金に虚血状態を伴うことが多い。例えば虚血性心疾患、脳虚血障害、虚血性腎臓障害、虚血性消化性潰瘍などは高度文明社会と高齢化社会の進展に伴い、発生率の上昇とともに死亡率の主因となっている。

最近、虚血性組織における病変の進展、すなわち細胞機能に対する障害、細胞壊死には活性酸素種が大きな役割を果たしていることが明らかにされてきた。

活性酸素種としてはスーパーオキシド、水酸化ラジカル、一重項酸素、過酸化ラジカルなどが考えられている。とりわけ虚血灌流時に起こる異常な酸素吸収とスーパーオキシドの過剰な産生は無差別な細胞障害あるいは破壊を引き起こす原因となっていると考えられている。

従ってこれらの活性酸素種を消去する作用を有する化合物は虚血病変に対して有効であると考えられている[サイエンス(Science), 第201巻, 第875ページ(1978年)]。

このような作用を有する化合物として、スーパーオキシドディスムターゼ、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール、システイン、グルタチオンなどが知られていた。

一方、本発明の化合物はテトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン骨格を有している。この骨格を有する化合物は中枢作用を有するため、多くの誘導体が開発されているが、本発明の化合物と同様の作用を有するものは知られていない。

置換されていてもよい炭素原子数2~18のアルキル基、低級アルキル基で置換されていてもよい低級アルケニル基又は低級アルキル基で置換されていてもよいベンジル基を示し、Aは水素原子、ハロゲン原子又は低級アルコキシ基を示し、X及びYは同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基若しくはベンジル基を示すか、又は隣接する位置にあり一緒になってメチレンジオキシ基を示し、Zは水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基又はベンジル基を示す。]で表される化合物である。

本発明において、炭素原子数2~18のアルキル基とはエチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ドデシル基、テトラデシル基、オクタデシル基などであり、これらは直鎖のものでも分岐鎖を有するものでもよい。

また、低級アルキル基とはメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基などであり、低級アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポ

#### 発明が解決しようとする課題

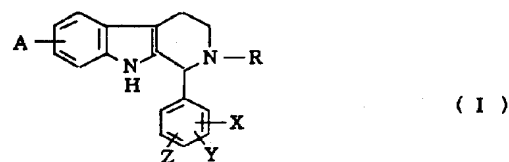
従来の活性酸素種を消去する作用を有する化合物の薬効は十分ではなかった。

本発明の目的は、より強い作用を有する化合物を提供することにある。

#### 課題を解決するための手段

本発明者らは前記課題を達成するために鋭意研究をすすめた結果、ある種のテトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン誘導体がアスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロールと比べて遙かに強力な過酸化脂質生成抑制作用を有することを見だし、本発明を完成した。

すなわち、本発明は式

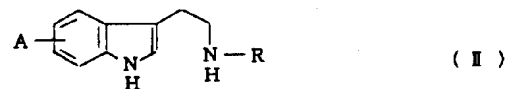


[式中、Rはフェニル基、フェノキシ基、低級アルコキシカルボニル基若しくはフタルイミド基で

キシ基、ブトキシ基などであり、低級アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基などであり、これらは直鎖のものでも分岐鎖を有するものでもよい。低級アルケニル基とはビニル基、1-プロベニル基、2-プロベニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基などである。

本発明の化合物は例えば次のようにして得ることができる。

#### 方法(I) 式



(式中、R及びAは前記と同意義である。)で表される化合物と式

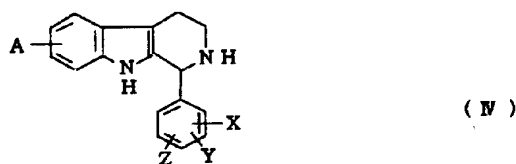


(式中、X、Y及びZは前記と同意義である。)

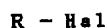
で表されるベンズアルデヒド誘導体を酸の存在下、有機溶媒中又は無溶媒中で反応させることにより得ることができる。

ここで、酸としては塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、酢酸、トリクロロ酢酸などを用いることができる。有機溶媒としてはベンゼン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、トルエン、キシレンなどを用いることができる。反応温度は室温～溶媒あるいは酸の沸点で行うことができる。反応時間は1時間～24時間である。

#### 方法(2) 式



(式中、X、Y、Z及びAは前記と同意義である。)で表されるテトラヒドロ-β-カルボリン誘導体を塩基存在下、有機溶媒中で式



(式中、Aは前記と同意義である。)で表される化合物を用いることにより式(IV)の化合物を製造することができる。

本発明の化合物は常用の担体、賦形剤、希釈剤などと混合し、常法により錠剤、カプセル剤、坐剤、注射剤などの製剤に調製することができる。

本発明の化合物の投与量は通常1回0.1mg～100mg/Kgで1日1～3回投与する。また、投与方法は経口又は非経口投与することができる。

#### 発明の効果

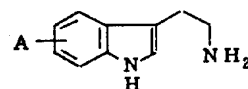
本発明の化合物はラット脳ホモジュネートを用いた試験で過酸化脂質生成抑制作用を示し、また、ラットにおけるストレス潰瘍抑制作用を示した。

従って、本発明の化合物は虚血性心臓障害(例えば不整脈、冠状動脈収縮、心臓梗塞など)、クモ膜下出血、虚血性脳組織障害(例えば脳梗塞、老人性痴呆症など)、虚血性消化管障害(例えば胃潰瘍など)に対する治療及び循環系機能障害予防改善に有用である。

(式中、Rは前記と同意義であり、Halはハロゲン原子を示す。)で表される化合物と反応させることにより得ることができる。

ここで、ハロゲン原子とは塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。塩基としては炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどを用いることができる。また、有機溶媒としてはジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、メタノール、エタノールなどを用いることができる。なお、反応が遅い場合には必要に応じてヨウ化カリウムなどを加えることにより反応を促進できる。反応温度は0℃～溶媒の沸点であり、反応時間は1時間～24時間である。

式(IV)の化合物が新規化合物の場合は、前記式(I)の化合物の製造方法(1)における式(I)の化合物のかわりに式



#### 試験例

以下、本発明の効果を裏づける試験例について説明する。

#### (試験例1) 脳ホモジュネートにおける過酸化脂質生成抑制作用

ウィスター系雄性ラットから採集した大脳組織に4倍量のpH7.4のリン酸緩衝液を加え、ホモジェナイズした後、2300rpmで10分間遠心分離して上清を得た。これを前記のリン酸緩衝液で4倍に希釈し、この希釈液1mlにジメチルスルホキシド10μlに溶解した薬物(本発明化合物及び比較薬としてα-トコフェロールを用いた)が最終濃度10μMになるように加え、37℃で30分間インキュベートした。生成した過酸化脂質の分解物であるマロンジアルデヒド量をオオカワ(Ohkawa)らの方法[アナリティカル・バイオケミストリー(Analytical Biochemistry), 第95巻, 第351ページ(1979年)]の記載に従って、チオバルビツール酸法(TBA法)により測定した。この量を薬物無添加群と比較し、過酸化脂質生成抑制率

として第1表に示した。

第 1 表

薬物	抑制率(%)
化合物 1	97
化合物 2	98
化合物 3	100
$\alpha$ -トコフェロール	45

注) 化合物 1: 1-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-n-オクチル-1,2,3,4-テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン塩酸塩

化合物 2: 1-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-n-ヘキシル-1,2,3,4-テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン

化合物 3: 1-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-n-プロピル-1,2,3,4-テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン

注) 化合物 4: 1-(2,3,4-トリメトキシフェニル)-2-n-ブチル-1,2,3,4-テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン塩酸塩

化合物 5: 1-(2,3,4-トリメトキシフェニル)-2-n-プロピル-1,2,3,4-テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン塩酸塩

#### 実施例

以下、実施例及び参考例を示し、本発明を更に詳細に説明する。

#### (参考例)

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-6-プロモ-1,2,3,4-テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン塩酸塩

酢酸 75ml 中に 5-プロモトリブタミン塩酸塩 6g と 3,4-ジメトキシベンズアルデヒド 3.62g を加え、窒素雰囲気下、140°C で 4 時間撹拌した。室温で一晩放置し、析出した結晶を濾取しエチルアルコールで洗浄後、減圧下乾燥し、酢酸で

#### (試験例 2) ストレス潰瘍抑制試験

タカギ (K. Takagi) ら、ジャパニーズ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (Japanese J. Pharmacol.), 第 18 巻, 第 9 ページ (1968 年) に記載の方法によりストレス潰瘍抑制試験を行った。

すなわち、24 時間絶食させた体重 160~180g のウィスター系雄性ラット (1 群 7 匹) に 0.4% カルボキシメチルセルロースに懸濁させて調製した薬物 (50mg/kg) を経口投与して、ストレス負荷用金網ゲージに入れて 23°C の恒温槽に胸骨下まで浸し、7 時間後に開腹して胃体部に発生した潰瘍面積を測定し、これを薬物無添加群と比較して潰瘍抑制率として第 2 表に示した。

第 2 表

薬物	抑制率(%)
化合物 4	92.4
化合物 5	82.1
シメチジン	8.0

再結晶して標記化合物 6.84g を得た。

m. p. 278~279°C

以下、参考例と同様にして以下の化合物を得た。

1-(3,5-ジメトキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン塩酸塩  
m. p. 261~262°C (メタノール-エーテル)

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン塩酸塩  
m. p. 251~252°C (メタノール)

1-(2,3,4-トリメトキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン塩酸塩  
m. p. 133~135°C (メタノール-エーテル)

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-6-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン塩酸塩

m. p. 266~268°C (酢酸)

1-(2,3,4-トリメトキシフェニル)-6-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カルボリン塩酸塩

m. p. 171~174°C (酢酸)

1-(3-メトキシフェニル-4-n-ヘキシルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カルボリン塩酸塩

m. p. 161~163°C (メタノール-エーテル)

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カルボリン塩酸塩

m. p. 251~252°C (メタノール-エーテル)

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-6-ブromo-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カルボリン塩酸塩

m. p. 278~279°C (メタノール-エーテル)

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カルボリン塩酸塩

以下、実施例1と同様にして以下の化合物を得た。

1-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-n-オクタデシル-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カルボリン

m. p. 91~93°C (酢酸エチル-n-ヘキサン)

1-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-n-ヘキサデシル-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カルボリン

m. p. 88~90°C (酢酸エチル-n-ヘキサン)

1-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-n-オクチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カルボリン塩酸塩

m. p. 204~206°C (メタノール-エーテル)

1-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-n-ヘキシル-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カルボリン

m. p. 108~110°C (酢酸エチル-n-ヘキサン)

m. p. 251~252°C (メタノール-エーテル)

1-(3,4-ジエトキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カルボリン塩酸塩

m. p. 281~283°C (メタノール-エーテル)

#### (実施例1)

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-6-メトキシ-2-n-オクチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カルボリン

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カルボリン0.66g、ヨウ化オクタン0.43g、炭酸カリウム0.49gをアセトニトリル20mlに懸濁し、窒素雰囲気下80°Cで14時間撹拌した。

反応液を濾過し、減圧下濃縮した。濃縮液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチルで溶出した。溶出液を減圧下濃縮し、得られた固体をn-ヘキサン-酢酸エチルより再結晶し、0.75gの標記化合物を得た。

m. p. 133~135°C

1-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カルボリン

m. p. 149~150°C (酢酸エチル-n-ヘキサン)

1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-n-オクチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カルボリン

m. p. 116~118°C (酢酸エチル-n-ヘキサン)

1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-n-ブチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カルボリン塩酸塩

m. p. 205~210°C (メタノール-エーテル)

1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カルボリン塩酸塩

m. p. 232~234°C (メタノール-エーテル)

1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-(3-フェニルプロピル)-1,2,3,4-

## テトラヒドロ-β-カルボリン塩酸塩

m. p. 186~188°C (エタノール-エーテル)

1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-(3-メチル-ブテニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カルボリン

m. p. 159~161°C (酢酸エチル-n-ヘキサン)

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(4-イソプロピルベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カルボリン

m. p. 187~190°C (酢酸エチル-n-ヘキサン)

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(4-エチルベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カルボリン

m. p. 180~183°C (酢酸エチル-n-ヘキサン)

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(3-フェノキシプロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カルボリン

m. p. 124~127°C (酢酸エチル-n-ヘキサン)

## カルボリン

m. p. 146~148°C (酢酸エチル-n-ヘキサン)

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-n-オクチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カルボリン

m. p. 124~126°C (酢酸エチル-n-ヘキサン)

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-n-ヘキシル-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カルボリン

m. p. 156~158°C (酢酸エチル-n-ヘキサン)

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(3-ブタリイミドプロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カルボリン

m. p. 187~189°C (酢酸エチル-n-ヘキサン)

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(4-ブタリイミド-n-ブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カルボリン

m. p. 185~187°C (酢酸エチル-n-ヘキサン)

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(3-フェニルプロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カルボリン

m. p. 137~138°C (酢酸エチル-n-ヘキサン)

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(4-エトキシカルボニルブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カルボリン

m. p. 126~128°C (エーテル-n-ヘキサン)

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-n-デシル-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カルボリン

m. p. 123~125°C (酢酸エチル-n-ヘキサン)

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-n-ノニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カルボリン

m. p. 115~118°C (酢酸エチル-n-ヘキサン)

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-n-ヘプチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-n-ブチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カルボリン塩酸塩

m. p. 223~224°C (メタノール-エーテル)

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-n-プロピル-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カルボリン塩酸塩

m. p. 210~212°C (メタノール-エーテル)

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カルボリン

m. p. 168~170°C (メタノール-エーテル)

1-(2,3,4-トリメトキシフェニル)-2-(4-ブタリイミド-n-ブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カルボリン塩酸塩

m. p. 182~184°C (メタノール-エーテル)

1-(2,3,4-トリメトキシフェニル)-2-n-オクチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-

$\beta$ -カルボリン塩酸塩

m. p. 212~214°C (メタノール-エーテル)

1-(2,3,4-トリメトキシフェニル)-2-  
-n-ヘキシル-1,2,3,4-テトラヒドロ-  
 $\beta$ -カルボリン塩酸塩

m. p. 221~223°C (メタノール-エーテル)

1-(2,3,4-トリメトキシフェニル)-2-  
-n-プロピル-1,2,3,4-テトラヒドロ-  
 $\beta$ -カルボリン塩酸塩

m. p. 225~227°C (メタノール-エーテル)

1-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-n-  
-プロピル-1,2,3,4-テトラヒドロ- $\beta$ -  
カルボリン塩酸塩

m. p. 230~232°C (メタノール-エーテル)

1-(3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェ  
ニル)-2-n-ブチル-1,2,3,4-テトラ  
ヒドロ- $\beta$ -カルボリン塩酸塩

m. p. 191~192°C (メタノール-エーテル)

ラヒドロ- $\beta$ -カルボリン

m. p. 159~162°C (酢酸エチル-n-ヘキサン)

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-n-  
-オクチル-6-ブromo-1,2,3,4-テトラ  
ヒドロ- $\beta$ -カルボリン

m. p. 162~166°C (酢酸エチル-n-ヘキサン)

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-n-  
-オクチル-6-クロロ-1,2,3,4-テトラ  
ヒドロ- $\beta$ -カルボリン

m. p. 162~165°C (酢酸エチル-n-ヘキサン)

1-(2,3,4-トリメトキシフェニル)-2-  
-エチル-6-クロロ-1,2,3,4-テトラヒ  
ドロ- $\beta$ -カルボリン

m. p. 157~159°C (酢酸エチル-n-ヘキサン)

## (実施例2)

1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-  
2-プロピル-1,2,3,4-テトラヒドロ- $\beta$   
-カルボリン塩酸塩1-(3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェ  
ニル)-2-n-プロピル-1,2,3,4-テト  
ラヒドロ- $\beta$ -カルボリン塩酸塩

m. p. 188~190°C (メタノール-エーテル)

1-(3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェ  
ニル)-2-エチル-1,2,3,4-テトラヒド  
ロ- $\beta$ -カルボリン塩酸塩・一水和物

m. p. 138~142°C (メタノール-エーテル)

1-(3-n-ブトキシ-4-メトキシフェニ  
ル)-2-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ  
- $\beta$ -カルボリン

m. p. 139~141°C (酢酸エチル-n-ヘキサン)

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-n-  
-オクチル-6-メトキシ-1,2,3,4-テト  
ラヒドロ- $\beta$ -カルボリン

m. p. 133~135°C (酢酸エチル-n-ヘキサン)

1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-  
2-エチル-6-メトキシ-1,2,3,4-テトN-プロピルトリブタミン2.47g、3,4-メ  
チレンジオキシベンズアルデヒド2.2gを酢酸40  
mlに溶かし、16時間、110°Cで加熱撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、濃縮液を飽和重曹水と  
ジクロロメタンで分配した。有機層を乾燥、濃縮  
後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付  
し、n-ヘキサン-酢酸エチルで溶出した。溶出  
液を濃縮し、再びエーテルに溶解後、塩酸ガスを  
導入した。析出した結晶を集め、メタノール-  
エーテルより再結晶することにより標記化合物の  
無色針状晶2.2gを得た。

m. p. 232~234°C

以下、実施例2と同様にして以下の化合物を得  
た。1-(2,4-ジメトキシフェニル)-2-n-  
-プロピル-1,2,3,4-テトラヒドロ- $\beta$ -  
カルボリン塩酸塩

m. p. 240°C [分解] (メタノール-エーテル)



1-(2,4-ジメトキシフェニル)-2-n  
-ブチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カ  
ルボリン塩酸塩

m.p. 233~235°C [分解]

(メタノール-エーテル)

1-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-n  
-プロピル-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-  
カルボリン

m.p. 153~154°C (酢酸エチル-n-ヘキサン)

1-(2-メトキシフェニル)-2-n-プロ  
ピル-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カルボ  
リン塩酸塩

m.p. 215~218°C (メタノール-エーテル)

1-(3-メトキシフェニル)-2-n-プロ  
ピル-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カルボ  
リン塩酸塩

m.p. 195~200°C (メタノール-エーテル)

1-(2,5-ジメトキシフェニル)-2-n

m.p. 227~230°C (メタノール-エーテル)

1-(2,3,4-トリメトキシフェニル)-2  
-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カ  
ルボリン塩酸塩

m.p. 233~235°C (メタノール-エーテル)

1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2  
-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-  
カルボリン塩酸塩

m.p. 170~173°C (メタノール-エーテル)

1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2  
-n-ブチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-β  
-カルボリン

m.p. 157~159°C (エーテル)

1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2  
-n-プロピル-1,2,3,4-テトラヒドロ-  
β-カルボリン塩酸塩

m.p. 226~228°C (メタノール-エーテル)

1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2

-プロピル-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-  
カルボリン塩酸塩

m.p. 208~212°C (メタノール-エーテル)

1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-  
2-n-プロピル-1,2,3,4-テトラヒドロ  
-β-カルボリン塩酸塩

m.p. 210~213°C (メタノール-エーテル)

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-エ  
チル-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カルボ  
リン塩酸塩

m.p. 241~242°C (メタノール-エーテル)

1-(2,3,4-トリメトキシフェニル)-2  
-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-  
カルボリン

m.p. 167~169°C (酢酸エチル-n-ヘキサン)

1-(2,3,4-トリメトキシフェニル)-2  
-n-ブチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-β  
-カルボリン塩酸塩

-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カ  
ルボリン

m.p. 159~162°C (酢酸エチル)

1-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-ベ  
ンジル-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カル  
ボリン

m.p. 126~128°C (酢酸エチル-n-ヘキサン)

1-(3-メトキシ-4-n-ヘキシロキシ  
フェニル)-2-エチル-1,2,3,4-テトラ  
ヒドロ-β-カルボリン

m.p. 105~107°C (酢酸エチル-n-ヘキサン)

1-(3-メトキシ-4-n-オクチロキシ  
フェニル)-2-エチル-1,2,3,4-テトラ  
ヒドロ-β-カルボリン塩酸塩

m.p. 162~163°C (エタノール)

1-(3-メトキシ-4-n-ブトキシフェニ  
ル)-2-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ  
-β-カルボリン

m. p. 151~153°C (酢酸エチル - n - ヘキサン)

1 - ( 3 - n - ヘキシロキシ - 4 - メトキシ  
フェニル ) - 2 - n - ブチル - 1, 2, 3, 4 - テ  
トラヒドロ - β - カルボリン

m. p. 92~95°C (酢酸エチル - n - ヘキサン)

1 - ( 3 - n - ヘキシロキシ - 4 - メトキシ  
フェニル ) - 2 - エチル - 1, 2, 3, 4 - テトラ  
ヒドロ - β - カルボリン

m. p. 97~99°C (酢酸エチル - n - ヘキサン)

1 - ( 3 - n - ブトキシ - 4 - メトキシフェニ  
ル ) - 2 - n - ブチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒ  
ドロ - β - カルボリン

m. p. 115~116°C (酢酸エチル - n - ヘキサン)

1 - ( 3, 4 - ジエトキシフェニル ) - 2 - エ  
チル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - β - カルボ  
リン

m. p. 155~156°C (酢酸エチル - n - ヘキサン)

1 - ( 3, 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 - エ

チル - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒド  
ロ - β - カルボリン

m. p. 158~160°C (酢酸エチル - n - ヘキサン)

1 - ( 3, 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 - エ  
チル - 6 - ブロモ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ  
- β - カルボリン

m. p. 158~160°C (酢酸エチル - n - ヘキサン)

1 - ( 3, 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 - エ  
チル - 6 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ  
- β - カルボリン

m. p. 157~160°C (酢酸エチル - n - ヘキサン)

1 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 2 - エチル -  
1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - β - カルボリン

m. p. 114~116°C (酢酸エチル - n - ヘキサン)

1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - エチル -  
1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - β - カルボリン

m. p. 114~117°C (酢酸エチル - n - ヘキサン)